N° ~~67~~ 5

DES

INTOLÉRANCES MÉDICAMENTEUSES

ET ALIMENTAIRES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 7 Juin 1902

PAR

J. ANDÉOL

Né à Rémuzat (Drôme), le 26 avril 1877

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

MONTPELLIER

IMPRIMERIE GUSTAVE FIRMIN, MONTANE ET SICARDI

Rue Ferdinand-Fabre et quai du Verdanson

1902

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✻) . . . . . DOYEN
FORGUE . . . . . ASSESSEUR

Professeurs

Hygiène.	MM. BERTIN-SANS (✻)
Clinique médicale	GRASSET (✻).
Clinique chirurgicale.	TEDENAT.
Clinique obstétric. et gynécol	GRYNFELTT.
— — ch. du cours, M. VALLOIS.	
Thérapeutique et matière médicale. . . .	HAMELIN (✻)
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerv.	MAIRET (✻).
Physique médicale.	IMBERT
Botanique et hist. nat. méd.	GRANEL.
Clinique chirurgicale.	FORGUE.
Clinique ophtalmologique.	TRUC.
Chimie médicale et Pharmacie	VILLE.
Physiologie.	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne.	DUCAMP.
Anatomie.	GILIS.
Opérations et appareils	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC

Doyen honoraire : M. VIALLETON.
Professeurs honoraires : MM. JAUMES, PAULET (O. ✻).

Chargés de Cours complémentaires

Accouchements.	MM. PUECH, agrégé.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des mal. des vieillards. .	VIRES, agrégé.
Pathologie externe	DE ROUVILLE, agr.
Pathologie générale	RAYMOND, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. BROUSSE	MM. VALLOIS	MM. IMBERT
RAUZIER	MOURET	BERTIN-SANS
MOITESSIER	GALAVIELLE	VEDEL
DE ROUVILLE	RAYMOND	JEANBRAU
PUECH	VIRES	POUJOL

M. H. GOT, *secrétaire.*

Examinateurs de la Thèse

MM. GRANEL, *président.*	MM. RAYMOND, *agrégé.*
HAMELIN, *professeur* (✻).	VIRES, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur : qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation

A MES PARENTS

Témoignage de ma profonde affection
et de mon infinie reconnaissance.

MEIS ET AMICIS

J. ANDÉOL.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR GRANEL

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RAYMOND

J. ANDÉOL.

Avant de présenter notre modeste travail, qui fut peut-être pour nos faibles épaules un fardeau trop pesant, qu'il nous soit permis d'adresser ici tous nos remerciements aux maîtres de cette Faculté, qui nous ont appris l'art difficile de soulager et de guérir.

Que M. le Professeur Granel, dont la science n'a d'égale que la bienveillance, reçoive l'expression de notre humble reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Nous n'aurons garde d'oublier dans nos remerciements M. le Professeur agrégé Raymond : c'est lui qui nous inspira l'idée première de ce travail, et ses conseils ne nous firent jamais défaut.

Enfin, que tous nos amis qui de près ou de loin s'intéressèrent à nous et nous prodiguèrent les encouragements et les conseils, reçoivent aussi l'expression de notre infinie gratitude.

INTRODUCTION

Le médecin est appelé auprès d'un malade ; son examen pratiqué, son diagnostic posé, il prescrit les médicaments ou le régime qu'il croit devoir être utiles, puis il s'en va, confiant dans les heureux effets de sa thérapeutique. Mais, quel n'est pas son étonnement, lorsque, revenant voir son client, celui-ci lui apprend que dans la nuit, dans l'espace de quelques heures, et quelquefois moins, une éruption plus ou moins généralisée est apparue sur sa peau, ou bien que ses membres, sa face, ses paupières sont le siège d'un œdème plus ou moins considérable. D'autres fois, le malade accusera des troubles nerveux intenses, céphalalgie, délire, dyspnée, ou bien des troubles gastro-intestinaux, des troubles du système circulatoire. Quel ne sera pas l'embarras du praticien, lorsque voulant combattre la fièvre et ayant pour cela prescrit une médication antithermique, de l'antipyrine ou de la quinine par exemple, il verra chez son malade la température augmenter et les troubles généraux s'accentuer.

Tout d'abord, il pensera qu'une maladie nouvelle est venue se surajouter à la première, et il cherchera à con-

firmer cette opinion par un nouvel examen du malade. Mais, malgré un traitement approprié, l'état du malade ne s'améliorant pas, l'idée d'une intolérance médicamenteuse ou alimentaire se présentera peut-être à son esprit, et supprimant alors le médicament ou l'aliment cause de tout le mal, il verra, à sa grande satisfaction, ces troubles divers disparaître plus ou moins rapidement.

Il importe donc, pour le médecin, de se souvenir au moment voulu qu'il existe chez certaines personnes des intolérances pour tel médicament ou tel aliment ; il lui importe aussi de connaître les différents symptômes par lesquels ces intolérances peuvent se manifester.

A propos d'un médicament très bien étudié et sur les modes d'action et les effets duquel s'élevèrent, dans le courant de ce siècle, de nombreuses discussions, nous voulons parler de l'iodure de potassium, Ricord écrivait ceci en 1842, dans le Bulletin de thérapeutique : « On conçoit combien il est important de connaître les différents effets de l'iodure de potassium sur le derme, afin de ne pas le confondre avec les accidents auxquels on voudrait opposer le remède, et surtout pour s'en abstenir momentanément chez ceux qui auraient déjà des maladies analogues ou des prédispositions telles que l'iodure de potassium dût les exaspérer ou les développer. »

La question qui nous occupe est plus vaste ; elle ne s'arrête pas à l'iodure de potassium, mais embrasse la généralité des médicaments et des aliments. Chacun d'eux,

en effet, peut déterminer chez certains individus prédisposés des manifestations d'intolérance.

On voit déjà quel est l'objet de notre travail.

Après avoir, dans un premier chapitre, brièvement exposé ce que nous entendons par intolérances, dans un deuxième chapitre nous étudierons les diverses manifestations des intolérances médicamenteuses ou alimentaires. Nous chercherons ensuite dans un troisième chapitre à donner une explication de ces intolérances, à les rattacher à une cause. Enfin, nous nous demanderons, en quatrième lieu, quelles en sont les conséquences au point de vue du diagnostic, de la thérapeutique et de la médecine légale.

DES

INTOLÉRANCES MÉDICAMENTEUSES ET ALIMENTAIRES

CHAPITRE PREMIER

Ce que l'on doit entendre par « intolérances »

Il existe pour chaque médicament une dose maxima qu'il est prudent de ne pas dépasser. On ne donnera pas, par exemple, des centigrammes d'une substance qui ne se donne que par milligrammes, sous peine de s'exposer à des accidents plus ou moins redoutables et pouvant quelquefois entraîner la mort du malade. On comprend que, dans ce cas, on se trouve en présence d'un simple empoisonnement.

Il y aura intolérance, au contraire, si ces accidents sont provoqués par un médicament pris à dose thérapeutique, tout en tenant compte de l'âge et du genre de la maladie. Telle quantité de bromure de potassium bien supportée par un comitial aura des effets nuisibles chez un artériel ; de même, l'on donne couramment 12 à 15 grammes de chloral à un tétanique, dose qui, en d'autres cas, serait

rapidement mortelle. Il y aura intolérance, à plus forte raison, si des doses minimes suffisent à provoquer des troubles appréciables.

Tel est le cas de malades de M. A. Robin qui eurent des accidents d'empoisonnement, l'un pour avoir pris une goutte de laudanum, l'autre à la suite de l'ingestion de 5 grammes de sirop de codéine.

Tel est aussi le cas d'une jeune femme observée par M. Bardet (1) : A deux reprises, elle fut soignée pour une pulpite par des dentistes différents qui lui introduisirent dans la cavité malade un mélange renfermant des doses infimes de morphine, moins de 5 milligrammes, et les deux fois elle fut prise d'accidents sérieux d'intoxication.

De même, le docteur Bruggisser, de Vohlen, éprouve des accidents (prurit, ardeur de la peau, éruption d'urticaire) le lendemain où il a pris 10 gouttes de laudanum ou 1 centigramme de morphine.

M. Le Gendre (Société de thérapeutique) a vu un érythème généralisé succéder à l'ingestion d'une pilule de bichlorure de mercure de 1 centigramme.

Enfin, nous citerons une observation rapportée par M. Ausset à la Société centrale de médecine du Nord : « Il s'agit d'un enfant de 12 jours. Nourri au sein par sa mère, bien portant, cet enfant porte sur le côté droit du thorax un vaste abcès, qui est incisé, lavé exclusivement à l'eau boriquée, puis pansé à la gaze salolée. Le 11 décembre, cet enfant refuse de prendre le sein. Le petit malade présente sur toute la surface du corps une éruption rouge sombre. La teinte est uniforme et on ne trouve pas d'intervalles de peau saine, sauf de petits placards sur la

---

(1) Société de thérapeutique (*Bulletin médical*, 1897)

joue et sur le front. La peau est lisse, et on note çà et là une légère desquamation. On ne constate ni angine, ni catarrhe oculo-nasal. Il y a de la stomatite. L'état général est bon. L'on pense à une intoxication médicamenteuse par le salol. Le pansement à la gaze salolée est supprimé et remplacé par un pansement à l'acide borique. Le lendemain, l'éruption a pâli : il y a encore une légère desquamation. Le 15 décembre, toute éruption a disparu. »

Voilà des exemples d'intolérances : des quantités très faibles d'opium, de salol ont suffi pour produire une intoxication. Mais ce n'est pas tout : il faut tenir compte non seulement de la quantité de substance absorbée, mais aussi de la rapidité d'apparition des accidents et de leur persistance à se reproduire. Nous citerons plus loin des observations où l'on voit des troubles divers apparaître quelques heures, et même dans un cas, quatre minutes après l'absorption d'opium, de calomel, d'antipyrine, de caféine, etc, etc.

Il est cependant des cas bien nets d'intolérance dans lesquels celle-ci ne se manifeste que plus tard, comme nous le verrons à propos de quelques cas de pigmentations cutanées à la suite de l'usage de préparations arsenicales. M. Morel Lavallée disait en 1897, dans une séance de la Société de dermatologie et de siphiligraphie, que, contrairement à la croyance vulgaire, l'intolérance à l'égard d'un médicament se fait souvent sentir plus ou moins tardivement au cours de son emploi, ou même à la fin de la cure.

En résumé, nous dirons qu'il y a intolérance médicamenteuse lorsque tel médicament, pris à dose thérapeutique ou en quantité moindre, aura provoqué des accidents apparaissant le plus souvent rapidement, quelquefois

tardivement, et réapparaissant chaque fois qu'il en est fait usage.

La même définition pourra s'appliquer, à peu de chose près, aux intolérances alimentaires. Evidemment, on ne peut parler de doses concernant les aliments, mais il résulte de la plupart des observations que des quantités minimes sont souvent suffisantes pour amener des accidents.

CHAPITRE II

DES DIVERSES MANIFESTATIONS DE L'INTOLÉRANCE MÉDICAMENTEUSE

Certaines manifestations cutanées, certains troubles nerveux, certains troubles généraux ont ordinairement pour cause telle substance plutôt qu'une autre. Il est courant, par exemple, de voir les gens soumis pour la première fois au traitement ioduré être pris d'une sorte de grippe très fugace, qui se dissipe rapidement malgré la continuation du médicament, malaise avec coryza, larmoiement, tension des sinus frontaux, sécheresse de la gorge, douleurs vagues dans les glandes salivaires. Il n'est pas rare d'observer des pigmentations plus ou moins généralisées chez ceux qui prennent de l'arsenic. De même, il existe des éruptions qui, par leur forme et par leur siège, font penser immédiatement à la substance qui en est la cause, et nous avons entendu M. le professeur Grasset, dans sa clinique de l'hôpital Saint-Éloi, parler, à propos d'une jeune épileptique, de *faciès bromuré*.

Il ne faut pas conclure de là, cependant, que les médicaments soient soumis, dans leurs manifestations, à certaines lois. Au contraire, si l'on étudie les observations d'intolérance prises sur des sujets différents et à propos de diverses substances, l'on s'aperçoit qu'il est impossible d'attribuer à chacune de ces substances des symptômes

qui lui soient propres. L'action toxique peut entraîner des phénomènes variables comme intensité, frappant tel ou tel appareil suivant le sujet observé. La même éruption peut être due chez le même malade à des substances différentes, et des éruptions dissemblables déterminées chez des malades divers par la même substance.

« Habituellement, a dit M. Morel Lavallée (Société de dermatologie), les phénomènes réactionnels qui sont fonction d'une intolérance ne représentent pas l'ensemble complet du tableau symptomatique de l'intoxication expérimentale ou criminelle réalisée par la substance en étude ; fréquemment, au contraire, un seul organe ou un seul appareil organique est le siège des accidents, et il est alors de règle que ce même organe soit lésé et soit encore le seul lésé dans les récidives dues à de nouveaux essais du même agent thérapeutique. »

Nous nous proposons donc d'étudier les diverses manifestations de l'intolérance médicamenteuse en général. Nous verrons tout d'abord celles qui ont pour siège la peau, en second lieu celles qui ont pour siège le système nerveux, puis celles qui intéressent le tube digestif, le système respiratoire, enfin celles qui sont produites par l'action paradoxale et contraire de certains médicaments.

Manifestations cutanées de l'intolérance médicamenteuse

Les diverses formes de manifestations cutanées se trouvent souvent mélangées. Ainsi, on trouvera souvent avec de l'érythème une éruption papuleuse ou vésiculeuse, de l'œdème, de la desquamation. Mais, à côté de ces

formes complètes, on peut cependant isoler quelques formes simples : purpura, pigmentation, acné anthracoïde.

Formes simples. — 1° *Purpura*. — On peut observer des pétéchies, des ecchymoses du purpura à la suite de l'administration de la quinine, du chloral, mais c'est particulièrement l'iode, ses dérivés, et surtout l'iodure de potassium qui les produisent.

M. le professeur Fournier caractérise ainsi l'éruption : « production de petites taches sanguines, miliaires, non prurigineuses, évoluant à la façon du purpura». Il l'appelle même purpura iodique, car il a observé cette éruption consécutivement à l'usage de l'iodure de potassium. « Dans tous les cas observés, l'explosion du purpura s'est faite invariablement peu de jours après le début du traitement ioduré, de un à trois jours le plus souvent, parfois de trois à six jours ; en d'autres termes, c'est toujours à très bref délai que l'éruption suit l'administration du médicament.

» Chez quelques-uns de nos malades, la même éruption purpurique s'est produite plusieurs fois à chaque administration nouvelle de l'iodure. En trois cas même, elle s'est produite toutes les fois qu'on revenait à l'usage de ce médicament. »

Les jambes sont le siège à peu près exclusif de cette éruption dont les éléments sont plus confluents en avant qu'en arrière et ne s'étendent jamais sur le dos du pied, ni ne dépassent les limites du genou. Ces éléments sont peu nombreux, de forme miliaire, de la grosseur d'une lentille, à contours ordinairement irréguliers, déchiquetés, non surélevés et ne s'effaçant pas par la pression. L'éruption se complète en quelques jours, puis disparaît,

en passant de la teinte rouge sang qu'elle avait tout d'abord à la teinte rouge sombre, puis jaunâtre.

Ce purpura iodique est ordinairement exempt de gravité. M. Fournier rapporte cependant le cas d'un enfant de 2 ans qui mourut en 60 heures, avec des symptômes de purpura, après avoir pris 50 centigrammes d'iodure.

2° *Pigmentations.* — De même qu'en présence d'un purpura survenant chez un sujet en bonne santé le médecin doit s'informer si l'iodure n'a pas été administré, de même, en présence d'une pigmentation apparaissant rapidement sur différentes parties du corps sans autres symptômes appréciables, il demandera si le malade n'a pas fait usage d'arsenic.

Nombreuses sont les observations de pigmentation de la peau consécutives à l'administration de l'arsenic :

M. Smetana (Club médical de Vienne) a présenté un malade qui était atteint de prurigo, avec tuméfaction des ganglions lymphatiques antérieurs du médiastin. On fait à ce malade des injections d'arséniate de soude. Quand il eut reçu ainsi un décigramme d'arséniate, sa face prit une coloration brune qui s'étendit à tout le corps. La pigmentation s'étendit aux muqueuses du pharynx, du larynx, de la trachée.

Owen a rapporté le cas d'une enfant de 10 ans à laquelle on avait administré environ 0.009 milligrammes d'arsenic en trois fois pendant trois jours. Au bout d'un mois, on remarqua une coloration brune de la peau au niveau du tronc des membres, des paupières inférieures.

O. Wyss, de Zurich, cite deux cas : l'un relatif à un enfant de douze ans traité pour chorée par l'arsenic à dose modérée, et qui présenta une pigmentation de la peau généralisée au bout de cinq semaines ; l'autre à un jeune

garçon traité pour anémie, puis pour chorée par la liqueur de Fowler, qui présenta au bout de quelque temps une pigmentation disparaissant presque complètement par cessation du médicament.

M. Lépine a observé une jeune fille qui, à la suite du traitement d'un eczéma par l'arsenic, vit une coloration brunâtre apparaître sur la peau du tronc et des membres. Enfin, dans un mémoire sur le traitement de la chorée par l'arsenic, Cheadle dit qu'il a observé quatre fois une coloration anormale de la peau ressemblant à la pigmentation de la maladie d'Addison. Et à ce propos, nous ne pouvons mieux faire que de reproduire le résumé d'une intéressante observation publiée par Förster dans le *Berlin. Klin. Wochensch.* en 1890 :

— On croyait à une maladie d'Addison compliquant une maladie de Basedow.

« Jeune garçon de 10 ans et demi, atteint d'une diarrhée et d'une fièvre qui ne peuvent être rapportés à une fièvre typhoïde ; puis survint une dilatation du cœur avec tachycardie, persistance de la fièvre et, trois mois plus tard, légère exophtalmie. La température s'élevait à 40° le soir. On prescrivit, le 16 juillet, 3 ou 4 gouttes de liqueur de Fowler, deux fois par jour. En deux mois, l'enfant en prit 30 grammes. Fin septembre, on remarqua une coloration jaune du visage, et brune de la peau du corps. L'arsenic est continué avec intermissions. En février suivant, voici quel était l'état du petit malade : coloration brune du cou, plus prononcée à la partie supérieure du thorax et encore plus à la partie inférieure du tronc à partir des mamelons. Le bassin et la partie supérieure des cuisses présentent aussi une coloration très brune ; plus bas, elle est beaucoup moindre. L'arsenic est administré d'une

façon moins continue : deux mois plus tard on trouve la pigmentation diminuée d'une manière générale, et disposée surtout en taches. »

Il résulte des cas cités plus haut et de cette observation que l'arsenic, administré chez des malades d'âge différent et pour diverses affections, peut produire sur la peau une pigmentation quelquefois généralisée, mais siégeant aussi de préférence sur certaines parties du tronc des membres ou de la face.

A noter aussi que si, dans certains cas, cette manifestation particulière d'intolérance est assez rapide dans son apparition, la plupart du temps cette apparition est plus tardive. L'intolérance n'existe pas moins pour cela, puisque tous les individus qui font usage de préparations arsenicales ne la présentent pas forcément et qu'elle disparaît dès la cessation du médicament. Ceci vient d'ailleurs à l'appui de l'opinion de M. Morel Lavallée, cité plus haut.

3° *Acné anthracoïde.*— C'est M. Bessnier qui l'a étudiée pour la première fois. L'éruption se présente sous forme de tumeurs siégeant à la face, au cou du malade, tumeurs systématiquement disposées, dures, d'un rouge cuivré, pédiculées ou sessiles, montrant des orifices d'où la pression fait sourdre un peu de pus.

Observation de M. Bessnier

(*In* Trouchaud, Thèse de Paris 1895)

« Il s'agit d'un monsieur agé de 40 ans, venu à ma consultation particulière, dans l'été de 1880, pour une de ces desquamations tenaces de la paume de la main.

Antécédents spécifiques. — Médication iodo-potassique, 2 grammes par jour.

Au bout d'une semaine, le malade revint la face et le haut du thorax couverts de tumeurs variant du volume d'un pois ordinaire à celui d'un pois chiche, d'un rouge cuivré, mollasses, presque fongueuses, et présentant des lacunes ponctuées analogues à celles du furoncle anthracoïde, mais sans qu'il fût possible d'exprimer le contenu par la pression et sans que la pression en fît sortir autre chose que du sang. Cette éruption causait au malade des douleurs et des brûlures assez vives, mais elle n'avait pas été accompagnée d'altération manifeste de la santé générale...

... La suppression immédiate du médicament, l'application de glycerolé de tannin amenèrent l'arrêt de l'éruption d'abord, puis son affaissement au bout de deux semaines environ. A ce moment, les tumeurs étaient presque aplanies; quelques-unes présentaient même, au lieu de la saillie, une macule brunâtre avec dépression cicatricielle. »

De l'avis de M. Bessnier, la même forme d'éruption peut s'observer aussi à la suite de l'administration de bromure de potassium.

2° Formes complexes. — L'intolérance, au lieu de se manifester comme précédemment sous une forme simple, revêt quelquefois les caractères les plus divers, depuis l'érythème le plus bénin jusqu'aux ulcérations étendues et profondes.

C'est ici surtout qu'il est impossible d'attribuer à tel médicament, telle substance mal tolérée, une forme d'éruption particulière et bien définie. Nous verrons que l'opium comme l'antipyrine, la caféine comme le salicylate de

soude, comme le mercure ont des manifestations cutanées d'intolérance qui se ressemblent. De même nous verrons que l'intolérance pour la même substance peut varier avec chaque sujet.

Nous commencerons par les formes les plus simples pour en arriver peu à peu aux formes plus compliquées.

C'est d'abord l'érythème simple, consistant en des taches isolées, localisées en certaines parties du corps, les avant-bras, les cuisses, quelquefois aussi la face et le cou. Ces taches ont une coloration rose, pouvant aller jusqu'au rouge intense, et il n'est pas rare de voir leur apparition coïncider avec une ascension thermique. Généralement un prurit plus ou moins accusé précède l'éruption et une desquamation scarlatiniforme lui succède.

Cet érythème peut très bien revêtir une forme papuleuse, et l'on voit alors des boutons rouges, du volume d'une lentille, siégeant au visage, au cou, à la poitrine, aux mains.

M. Dalché a communiqué à la Société de thérapeutique (1897) un cas, observé par M. Dubreuilh de Bordeaux, d'intolérance pour le bismuth. Il s'agissait d'un homme de 30 ans, de bonne santé habituelle, qui, à trois reprises différentes depuis 8 ans, présentait des éruptions d'érythème scarlatiniforme généralisé, provoqué par l'ingestion d'une potion contenant 2 à 3 grammes de sous-nitrate de bismuth. L'éruption durait quatre ou cinq jours et se terminait par une desquamation en plaques remarquable aux mains et aux pieds.

M. de Cannescasse rapportait aussi le cas suivant : Il prescrivit à une cardiaque atteinte d'anasarque 0 gr. 50 de calomel divisés en quinze paquets. Elle devait prendre cinq paquets par jour, à intervalles réguliers, pendant trois jours consécutivement. Le deuxième jour, il survint

une sensation de brûlure étendue à toute la surface du corps, suivie d'un érythème très intense, généralisé, avec gonflement et douleur de toute la surface du corps. L'éruption fut suivie d'une desquamation rappelant celle de la scarlatine renouvelée plusieurs fois. L'année suivante, la malade ayant repris de son propre chef des paquets semblables, l'érythème dès le cinquième paquet reparut de nouveau aux orifices naturels.

Citons encore une observation publiée par G. Behrend, dans le *Berlin. Klin. Wochensch.*, en 1879 :

« X ... serrurier, 28 ans, faible de constitution, atteint d'entérite aiguë.

On lui fait prendre d'heure en heure 0 gr. 15 d'opium. Dès la nuit suivante, démangeaisons intolérables sur la poitrine, la face antérieure des avant-bras et la face interne des cuisses. La face antérieure du thorax est recouverte d'une rougeur pâle, scarlatiniforme, constituée par d'innombrables taches rouges, grosses comme des têtes d'épingles. Même éruption à la face interne des bras et à la face antérieure des avant-bras. Aux membres inférieurs, elle suit le trajet des adducteurs fémoraux, le pli du jarret, les faces postérieure et interne des jambes. Nulle part elle ne se délimite nettement des téguments sains. Langue saburrale, gorge normale.

Le troisième jour, disparition complète du prurit et du pointillé ; nouvelle administration de la même dose d'opium (0 gr. 15) en pilules, suivie de la reproduction des mêmes accidents.

Quatorze jours après la première ingestion du médicament, desquamation intense aux mains et aux pieds, lamelleuse sur les avant-bras et les jambes et furfuracée sur les autres points de l'éruption. »

. . . . . .

Il est des cas où le médecin se trouvera embarrassé. C'est, par exemple, quand il se trouvera en présence non seulement d'un érythème comme celui que nous venons de décrire, accompagné ou non de prurit, mais aussi d'œdèmes localisés. Les phénomènes sont alors beaucoup plus accusés. L'éruption ne prend plus la forme de petites taches grosses comme une lentille, limitées en certains points du corps, mais se manifeste sous forme de larges placards, souvent très étendus et arrivant même quelquefois à la confluence. Tout cela ne va pas sans des démangeaisons terribles empêchant tout repos, affectant dans certains cas particulièrement la paume des mains, la plante des pieds, la face. Ajoutons à ces manifestations cutanées des symptômes généraux tels que fièvre, faiblesse générale, inappétence.

Voici une observation intéressante qui vaut mieux que toute description :

Observation de M. Fr. Engelmann

publiée dans le Berlin. Klin. Wochensch., 1879.

« Homme, 42 ans, sans antécédents morbides, mais d'un tempérament nerveux, irritable, à peau très fine. Il prend en trois fois dans une après-midi 0 gr. 45 de calomel. Deux heures après l'ingestion de la dernière dose, le malade éprouve un malaise général, de la sécheresse et du prurit cutanés, de la photophobie et de la rancité. Sa face se tuméfie et devient le siège d'une rougeur qui gagne bientôt tout le corps. Fièvre vive, soif et insomnie. Le lendemain matin, le malade semble à première vue atteint d'un vaste érysipèle Gonflement énorme de la face, surtout aux paupières ; injection des conjonctives ;

la rougeur scarlatineuse de la figure s'étend même au cuir chevelu. Sécheresse remarquable des muqueuses labiale, buccale et nasale. Langue saburrale avec rougeur pourpre de la pointe. La rougeur des téguments est à peu près uniforme sur toute la surface du corps, mais un peu plus intense au niveau des parties découvertes ; elle s'efface momentanément sous le doigt. Sécheresse et chaleur ardente de la peau ; 120 pulsations ; urines rares, foncées, non albumineuses. Aphonie presque complète. Inappétence. Le malade se plaint d'ardeur et de démangeaisons intolérables au niveau de la paume des mains, de la plante des pieds, des oreilles, du crâne et des yeux ; il accuse, en outre, une extrême faiblesse.

Au bout de peu de jours, la fièvre, la rougeur et les troubles des muqueuses disparurent, ce fut à la face que le gonflement et la rougeur persistèrent le plus longtemps. Le quatrième jour, début de la desquamation tout à fait semblable à celle de la scarlatine. Rétablissement complet au bout d'une quinzaine.

Cet homme avoua ensuite qu'il ne pouvait supporter le mercure, qui deux fois déjà avait été pour lui la cause d'accidents analogues : la première fois quand il avait pris des pilules mercurielles, la deuxième fois quand on avait brûlé en sa présence des serpents de Pharaon. »

Cette observation est intéressante à plusieurs points de vue ; on notera la rapidité d'apparition des manifestations d'intolérance, leur intensité, leur extension aux muqueuses (conjonctive, muqueuse du larynx).

Mais dans certains cas, avec des symptômes généraux aussi marqués, on observera des œdèmes beaucoup plus étendus que précédemment, atteignant non seulement la face, mais le cou, les avant-bras, les mains, les membres

inférieurs ; on verra aussi se former au niveau des placards érythémateux des phlyctènes contenant un liquide citrin.

Voici quelques observations :

La première publiée par MM. Ch. Coulon et G. Verny, dans le *Bulletin médical du Nord*, 1896.

« Le nommé C***, âgé de 23 ans, n'a pas d'antécédents héréditaires. Comme antécédents personnels, on ne trouve qu'une fièvre typhoïde à l'âge de 17 ans. C'est un jeune homme bien constitué, ne présentant comme manifestation arthritique qu'un peu de calvitie en cœur.

Le 1er mars 1896, il se réveillait vers 7 heures du matin avec un léger mal de tête ; pour le faire disparaître, il prit vers 8 heures du matin 1 gr. d'antipyrine. Notons en passant qu'il avait eu plusieurs fois l'occasion de se soumettre à cette médication et qu'il n'avait jamais été incommodé. C'est seulement vers 1 heures de l'après-midi qu'il commença à ressentir de vives démangeaisons en différentes parties du corps. Il eut alors un léger accès de fièvre, et bientôt apparut une éruption de larges plaques rougeâtres, de dimensions et de formes variables, s'effaçant facilement sous la pression du doigt. Ces plaques étaient irrégulièrement disposées sur toute la surface du corps et siègeaient principalement sur la face antérieure et la face postérieure du cou, à l'intérieur du pavillon de l'oreille, dans le sillon rétro auriculaire et sur les paupières supérieures. Le tronc, les bras, les jambes étaient également envahis ; seules les extrémités des membres supérieurs et inférieurs étaient restées indemnes. En même temps, les lèvres, les commissures labiales, le voile du palais, la face externe des joues offraient les mêmes particularités. Toutes ces plaques, qui d'abord

étaient le siège de vives démangeaisons, se transformèrent trois jours après en nombreuses phlyctènes assez étendues contenant un liquide citrin. Ces phlyctènes, en se déchirant au contact des vêtements, occasionnèrent un léger suintement qui persista un jour ou deux. Puis la guérison survint, mais la trace de chaque plaque ne disparut que plus tard.

Le malade, qui croyait son éruption due à des huîtres mangées le jour où elle débuta, prit 15 jours après un nouveau gramme d'antipyrine. Immédiatement, c'est-à-dire 4 minutes au maximum après l'absorption de l'antipyrine, des fourmillements assez intenses furent ressentis sur toute la surface du corps ; à ces fourmillements succédèrent des démangeaisons extrêmement pénibles. Six heures plus tard, la face se tuméfia considérablement et une congestion conjonctivale très marquée fit son apparition. Des plaques absolument analogues à celles de la première éruption envahissent le corps tout entier, mais cette fois en nombre plus considérable.

Le 25 mars, c'est-à-dire onze jours après le début de la deuxième éruption, on constate un peu partout des plaques arrondies ou elliptiques ; ces plaques, de la grandeur d'une pièce de 50 centimes à 2 francs, sont surtout visibles au cou et aux bras. Quelques-unes ne sont pas encore complètement desquamées et l'on voit très nettement le processus cicatriciel gagner du centre vers la périphérie. Le fond est rougeâtre et disparaît à la pression ; les contours sont recouverts par de petites croûtelles qui cèdent au grattage et n'occasionnent plus aucune douleur.

L'évolution de l'éruption fut semblable à la précédente, sauf un état d'excitation très net qui se manifesta la première nuit par une insomnie prolongée. »

La deuxième est du docteur Goldsschmitt, de Strasbourg (*Bulletin de la Société de thérapeutique*, 1897).

« Il s'agit d'une jeune femme dont la santé générale a été très éprouvée à la suite de profonds chagrins ; elle est sujette à des migraines, et trois fois, après l'ingestion de faibles doses d'antipyrine, elle a subi des accidents se rapprochant de ceux que nous allons décrire :

En juin 1896, croyant prendre de la phénacétine pour soulager sa migraine, elle a avalé par mégarde 1 gramme de migrainine (mélange de caféine, d'acide citrique et d'antipyrine, où cette dernière substance entre pour la plus forte part). Au bout de quelques minutes, elle a ressenti un violent malaise, sentiment de défaillance, nausées, légère poussée de fièvre (38°) ; puis se sont déclarées successivement des démangeaisons violentes aux mains, aux genoux, aux pieds, à la bouche, aux paupières. La nuit a été agitée, et le lendemain, les mains et les pieds étaient rouges, œdématiés. L'érythème s'étendait peu à peu sur tout le tiers inférieur des avant-bras ; les pieds, les genoux étaient de même rouges et gonflés, les paupières boursouflées, les yeux larmoyants, les conjonctives légèrement injectées, la langue très sensible et la muqueuse intra-buccale œdématiée. Si bien que pendant une huitaine la malade n'a pu avaler que des aliments liquides tièdes

Le troisième jour, ont apparu aux mains et aux pieds d'énormes phlyctènes. Les accidents n'ont disparu que lentement et il a fallu une quinzaine de jours pour arriver à la guérison. Pendant ce temps, les pieds et les mains se sont dépouillés de leur épiderme, et sur ces dernières la peau a gardé un certain temps encore une teinte framboisée telle qu'on l'observe à la suite d'un érysipèle ou d'une brûlure.

Ajoutons que les urines examinées à plusieurs reprises n'ont jamais décelé la moindre trace d'albumine. »

Enfin, voici une troisième observation rapportée par M. Calmettes à la Société des sciences médicales de Montpellier, 1900 :

« Homme de 62 ans. — Antécédents personnels : rachitisme dans l'enfance, paludisme, varices aux membres inférieurs depuis plusieurs années.

Entré à l'hôpital pour grippe légère, le 20 janvier 1900. M. le professeur Vires ordonne la potion suivante :

Antipyrine	1 gr.
Sirop de tolu . . } Sirop de codéine. }	àà 30 gr.
Julep.	120 gr.

La potion est prise entre 4 et 8 heures du soir.

21 janvier. — Après avoir passé une nuit calme, le malade ressent le dimanche matin des démangeaisons aux jambes et constate à son lever une rougeur anormale de ses membres inférieurs. Ces phénomènes étant peu intenses, le malade va passer la journée en ville dans sa famille. La toux s'est calmée, la courbature et le brisement ont cessé ; température, 37°. La potion est supprimée.

22 janvier. — Les démangeaisons deviennent intolérables aux jambes et se généralisent à tout le corps, moins l'abdomen, la face et les membres supérieurs. A l'examen du malade, on constate un érythème intense occupant les membres inférieurs, le thorax et le dos. L'abdomen, les membres supérieurs et la face sont respectés.

Les caractères de l'érythème varient avec son siège : aux jambes, des malléoles à l'articulation du genou, la

peau est lisse, tendue, luisante, de coloration rouge lie de vin, uniforme, sans intervalle de peau saine. La pression du doigt ne fait disparaître qu'incomplètement cette teinte violacée et détermine le godet caractéristique de l'œdème.

De rares phlyctènes sont formées par places ; l'épiderme soulevé s'est rompu et l'on constate des ulcérations superficielles au nombre de quatre pour la jambe droite et de deux pour la gauche, de 1 à 3 centimètres de diamètre ; les bords sont irréguliers, le fond rouge vif et recouvert d'une mince croûte jaunâtre. Aux cuisses, la peau est d'une coloration rouge sombre, s'effaçant à la pression, sans œdème. Une ulcération existe au niveau de la partie supérieure de la fesse gauche ; son diamètre est de 4 centimètres environ, ses bords irréguliers sont légèrement œdémateux, taillés à pic, son fond rouge vif et saignant.

Au thorax, l'érythème revêt l'aspect d'une éruption morbilleuse ; ce sont des taches rouges, peu saillantes, à contours irréguliers, isolées, en pointillé, séparées par des espaces de peau saine et s'effaçant sous la pression du doigt.

Au niveau du dos, les taches se fusionnent par leurs bords et forment de larges placards, à teinte rose cuivrée. Les différentes régions envahies par cet érythème ne présentent aucun trouble de sensibilité.

... Pansement boriqué sur les plaies, régime lacté, purgatif salin. Guérison. »

Nous avons beaucoup insisté sur les manifestations cutanées des intolérances médicamenteuses, mais avec raison, croyons-nous, car l'on a pu se rendre compte, d'après les nombreuses observations que nous avons citées ou reproduites, que très nombreuses sont les formes que peuvent revêtir ces manifestations. D'un

autre côté, il n'est guère de substance dont l'intolérance n'apparaisse à son tour chez tel ou tel sujet sous la forme d'une éruption quelconque. Un auteur allemand, Behrend, avait même groupé divers médicaments suivant la forme d'éruption qu'ils produisaient ordinairement. Ainsi, d'après lui, l'opium, la belladone, le datura stramonium, l'essence de térébenthine, le cubèbe, le copahu, le chloral, la quinine, le calomel, l'iodure de potassium, le bromure d'ammonium produiraient de l'érythème diffus ou maculeux ; l'arsenic, la digitale, la quinine, le chloral produiraient un érythème papuleux offrant les caractères de l'érythème exsudatif polymorphe ; le mercure, le bromure de potassium et l'iodure, des éruptions vésiculeuses analogues à l'eczéma ; l'acide phosphorique, le copahu, des éruptions bulleuses pemphigoïdes ; l'iodure, le bromure, l'arsenic, des efflorescences pustuleuses, acnéiques, furonculeuses, ecthymateuses ; la quinine, le chloral, l'iodure, l'acide salicylique, des hémorragies cutanées, des pétéchies, des ecchymoses, du purpura.

Nous avons vu plus haut que les manifestations d'intolérance pour un médicament donné pouvaient varier avec chaque individu.

Manifestations des intolérances médicamenteuses du côté du système nerveux

Le système nerveux peut être intéressé à des degrés différents, depuis la céphalée bénigne, passagère, jusqu'à des accidents graves, délires, convulsions. C'est tantôt de la céphalée à siège auriculaire, accompagnée de vertiges passagers, augmentant d'intensité quand on passe

du décubitus à la station verticale (quinine) ; tantôt de la céphalée en casque, produite souvent par la théobromine à la dose de 1 gramme et au-dessous, chez certains malades. C'est encore une céphalée pulsatile, frontale, en terribles coups de marteau, comme on l'observe quelquefois à la suite de l'administration de la trinitrine : « il me semble que mon crâne se dilate et est prêt à éclater », disait un malade de notre connaissance ; ou bien des élancements dans les yeux, dans les oreilles, des éblouissements, de la diplacousie (iodure).

D'autres fois, les troubles se généralisent, et l'on a alors des vertiges, des fourmillements, de l'incertitude dans les mouvements, de la pesanteur des membres inférieurs, de la somnolence, de l'inaptitude au travail, de la difficulté de la parole, accidents que l'on observe quelquefois après l'administration de faibles doses d'iodure de potassium, si bien que M. Fournier a groupé tous ces symptômes sous le nom *d'ébriété iodique*.

Le sulfonal, le trional, la phénacétine peuvent aussi produire ces mêmes symptômes.

L'on voit encore des phénomènes plus graves, des troubles encéphaliques plus marqués, photophobie, vertiges, hallucinations, délire, collapsus même, produits par l'antipyrine dans certains cas d'intolérance chez des typhiques, des diphtériques, des rhumatisants, ou bien par l'opium, la belladone, la ciguë, l'aconit, l'alcool, la strychnine, etc.

On aurait même observé des accidents nerveux avec l'essence de térébenthine.

Nous citerons le résumé d'une observation intéressante rapportée par M. Dalché à la Société de thérapeutique, 1897 :

« Il s'agit d'une vieille femme, diabétique, aux prises avec une affection fébrile aiguë qu'on a cru être de la grippe, que la suite a montré être une poussée de tuberculose : il y avait une localisation pulmonaire pneumonique ou broncho-pneumonique, au cours de laquelle il fut nécessaire de donner de la caféine.

» La malade reçut en 24 heures 1 gramme de caféine, en quatre fois, par la voie sous-cutanée. Le lendemain, on la trouva anéantie, hyperesthésique, en proie à une vive céphalalgie, à une dyspnée intense ne cadrant pas avec les signes physiques, avec des vomissements fréquents et des phases d'excitation et de délire. On pense à un début de coma diabétique, bien que l'examen des urines avec le perchlorure de fer ne révèle rien d'anormal et que l'haleine n'ait pas d'odeur d'acétone.

» Le lendemain, la situation reste la même, la malade est toujours très excitée : l'hypothèse de coma diabétique à laquelle on s'était rattaché la veille en raison de la dyspnée *sine materia,* des vomissements et des troubles nerveux intenses présentés par la malade, ne semble pas se continuer.

» Sur ces entrefaites, la malade refuse les piqûres de caféine.

» Les jours suivants, amélioration et atténuation de tous les symptômes : il devient évident qu'on a été en présence d'accidents stomacaux, céphaliques, nerveux et dyspnéiques, très inquiétants par leur allure, provoqués par la caféine.

» La même solution de caféine utilisée, à cette époque, chez les autres malades, était parfaitement tolérée.

» La malade présentait un peu d'albuminurie.

» La malade avait eu des crises d'hystérie à la puberté, puis des accès de somnambulisme pendant trois ans, et

de la manie puerpérale à la suite d'un accouchement : c'est donc une franche névropathe. » *(Bulletin médical)*

Dans la même séance de la Société de thérapeutique, M. Le Gendre rappelait qu'on avait observé du délire avec des doses absolument courantes de caféine et même avec du café. Le cas auquel il faisait allusion était celui d'une malade qui tolérait mal l'opium et qui, ayant été intoxiquée avec des faibles doses de laudanum, prit une certaine quantité de café fort et eut pendant plusieurs jours du délire et des hallucinations.

MANIFESTATIONS DES INTOLÉRANCES MÉDICAMENTEUSES DU CÔTÉ DU TUBE DIGESTIF

Dans cet ordre de manifestations, et pour ce qui concerne l'intolérance, le vomissement est le symptôme qui apparaît le plus souvent.

Dans l'empoisonnement par des substances toxiques prises à forte dose, le vomissement ne manque presque jamais. Avec de l'arsenic nous aurons, immédiatement après l'ingestion, de la salivation, des crachotements, de la sécheresse de la bouche et de la gorge, une soif vive, puis des douleurs d'estomac, des nausées, des vomissements ; avec du mercure nous aurons, à part des symptômes généraux graves, des vomissements de matière filante striée de sang ; avec du plomb, ce sont des douleurs intestinales violentes, de la constipation opiniâtre et des vomissements ; avec du phosphore, outre les coliques et la diarrhée mucoso-bilieuse, on observe des douleurs gastriques et des vomissements ; avec les alcaloïdes, les

nausées sont quelquefois prédominantes, mais les vomissements ne manquent jamais.

De même, dans les cas d'intolérance, les vomissements, les nausées apparaissent aussi très souvent, accompagnées ou non de douleurs gastriques et de phénomènes du côté de l'intestin, coliques, diarrhée ou constipation. On peut s'en rendre compte en lisant les diverses observations que nous avons eu l'occasion de citer ou de rapporter. Mais ce que l'on a remarqué aussi, c'est que jamais le vomissement et les autres symptômes gastriques ou intestinaux n'apparaissent seuls. Ils sont accompagnés souvent de manifestations du côté de la peau, ou bien de symptômes nerveux ou respiratoires, ou encore de symptômes généraux plus ou moins graves.

MANIFESTATIONS DES INTOLÉRANCES MÉDICAMENTEUSES DU CÔTÉ DU SYSTÈME RESPIRATOIRE

C'est surtout avec l'iodure qu'on les a observées. Il arrive rarement, mais il arrive de voir des syphilitiques traités par l'iodure de potassium, à doses même modérées, présenter tout à coup de l'œdème du poumon, de l'œdème laryngé. M. Fournier, dans son livre sur le traitement de la syphilis, cite à ce sujet un cas de Ricord qui montre combien ces accidents peuvent devenir graves : « Un malade entra à l'hôpital pour quelques accidents syphilitiques, mais d'ailleurs bien portant. On lui prescrit une faible dose d'iodure, 1 gramme par jour. A peine a-t-il absorbé la moitié environ de cette dose qu'il est pris soudain d'accidents formidables d'iodisme : coryza, gonflement des yeux, gonflement de la gorge, aphonie, symp-

tômes d'œdème de la glotte, imminence d'asphyxie, et tout cela en quelques heures ; puis asphyxie rapidement menaçante, au point qu'on fut forcé d'intervenir par la trachéotomie. »

Heureusement, ces graves accidents ne se voient qu'exceptionnellement et l'on n'observe d'habitude qu'une inflammation plus ou moins intense de la muqueuse nasale ou bronchique.

ACTION PARADOXALE DES MÉDICAMENTS

Nous avons vu les principales manifestations d'intolérances médicamenteuses : éruptions, phénomènes nerveux, troubles de l'appareil respiratoire, vomissements. Mais il en est encore une qui a été observée surtout avec les médicaments antipyrétiques : c'est celle qui a été décrite sous le nom d'« actions contraires et paradoxales des médicaments ».

Un même agent médicamenteux peut déterminer des effets opposés suivant la dose à laquelle il est donné. On sait que la morphine à petites doses, au-dessous de 5 centigrammes par exemple, détermine de l'excitation du système nerveux et qu'elle le déprime à doses plus élevées. La strychnine, dont l'action porte sur les cellules motrices médullaires, ne provoque à faible dose autre chose que de l'exagération de l'activité réflexe de la moelle, et amène à haute dose la résolution complète par épuisement des cellules nerveuses. L'absinthe, à faible dose, élève la température ; à haute dose, abolit les réflexes et abaisse la température. De même le chloroforme excite d'abord les cellules de la couche corticale encéphalique, avant de les paralyser. C'est enfin une loi de biologie générale,

qu'une faible excitation accroît l'énergie des manifestations vitales et qu'une excitation forte les diminue, peut même les abolir.

Mais il est des effets qu'un médicament pris à faible ou à forte dose ne provoque généralement pas. On ne s'attend pas, par exemple, à voir de la fièvre succéder à l'administration de la quinine. Il existe cependant des observations démontrant bien nettement l'action contraire exercée chez divers sujets par certains médicaments.

Telle l'observation de Merckel, rapportée par M. Lépine:

« Une femme de 30 ans prend pour un engorgement de la rate une dose de 0 gr. 20 de chlorhydrate de quinine. Une heure plus tard, elle a la tête lourde, de la faiblesse générale, et une heure après un frisson avec une température de 40°3 dans le rectum, et 120 pulsations. Puis survient un stade de chaleur sèche pendant lequel la température tombe à 38°4. Le jour suivant, cette dame, étant bien portante, prend 0 gr. 30 de quinine : au bout de deux heures, la température est à 39°9 et la scène de la veille se renouvelle. Deux jours plus tard, elle recommence la quinine, et deux heures ne s'étaient pas écoulées qu'elle avait 40°2 dans le rectum. »

Voici encore une observation du docteur Lürmann, assistant à la clinique de Kiel, et rapportée par M. Lépine :

« Une jeune fille de 20 ans, atteinte de rhumatisme chronique déformant, prit le 11 mai, à 8 heures, une dose de 4 grammes de salicylate de soude. A dix heures, elle ressentit un violent frisson suivi de chaleur intense. La température monta à 40°4. Le pouls était fréquent et la respiration exagérée ; il y avait des bourdonnements

d'oreille, de la céphalalgie et un léger œdème des avant-bras et des jambes. Les jours suivants, la température se maintint, oscillant entre 40° et 41° malgré cinq bains froids, et tomba sous l'influence de 2 grammes de quinine. Les autres accidents cédèrent peu à peu.

Le 23 mai, la malade reprit une dose de salicylate de soude : aussitôt réapparation de la fièvre et des mêmes accidents. On n'administra ni bains ni quinine et la température, après s'être maintenue 12 heures au-dessus de 40°, retomba à la normale. Enfin, le 25 mai, dans le but de confirmer la relation causale de ces accidents, on fit encore prendre à la malade la même dose. Ceux-ci ne firent pas défaut, et cette fois avec un œdème fort accusé non seulement des avant-bras et des jambes, mais des bras et des cuisses. Traces d'albumine dans l'urine, pas de sueurs.

Le même médicament était en même temps administré à d'autres malades sans accidents. »

Chez un même sujet intolérant, le même médicament n'amène pas toujours une action contraire chaque fois qu'il est administré et, loin d'être fatale, l'action contraire est éminemment capricieuse. Nous rapporterons une observation où l'on verra l'antipyrine, toujours mal tolérée par l'estomac, n'amener la fièvre qu'à certains moments :

Observation du docteur Bernouilli, de Bâle

(Rapportée par M. Lépine)

« Femme de 52 ans ; au milieu d'octobre, elle prend des douleurs siégeant dans toutes les articulations du membre supérieur droit, lesquelles sont un peu tuméfiées, sans rougeur ; pas de fièvre. Le salicylate de soude amende

les douleurs, mais est mal supporté ; après sa suppression, les douleurs reparaissent. Le 1er décembre, 5 gr. d'antipyrine en deux jours ; quelques jours après, 3 gr. d'antipyrine par jour, puis, le 8 décembre, 1 gr. Le jour suivant, la température le matin est à 39, le pouls à 120 ; il n'existe de complications nulle part, sauf de l'intolérance gastrique pour l'antipyrine. Celle-ci est supprimée.

Le 14 décembre, on prescrit de nouveau 1 gr. d'antipyrine à cause des douleurs sans fièvre. Trois minutes après son ingestion, vives douleurs à l'épigastre, dans la poitrine, le ventre ; pâleur, angoisse et sueur froide ; pas de fièvre. Les jours suivants on revient au salicylate de soude. Le 13 janvier, on administre de nouveau 1 gr. d'antipyrine à 10 heures. La température était à 37°4. Au bout de 4 minutes, vives douleurs de tout l'abdomen et sensations douloureuses dans les pieds ; anxiété, agitation. Les douleurs des pieds cessent au bout de 10 minutes, celles de l'abdomen persistent. Le visage commence à rougir, le pouls devient plein ; les douleurs rhumatismales des membres ont complètement disparu. A onze heures, la température est à 38°8 ; à midi, 40°8 ; à 4 heures, 40°. Le soir, éruption scarlatiniforme ; le lendemain, 38°2. Le surlendemain, la rougeur avait diminué et elle disparut les jours suivants. »

. . . . . .

. . . . . .

Les manifestations des intolérances médicamenteuses sont, on le voit, aussi nombreuses que variées. Tous les appareils de l'économie peuvent être intéressés ; mais ils le sont, comme on a pu s'en rendre compte, à des degrés bien différents par rapport à la fréquence avec laquelle ils sont frappés. C'est d'abord la peau : il est rare qu'elle ne

soit pas intéressée, même lorsque d'autres appareils sont le siège principal des manifestations. Viennent ensuite le système nerveux, l'appareil digestif, le système respiratoire.

Il est enfin d'autres manifestations dont nous n'avons pas parlé parce qu'elles sont rares et ne relèvent guère que de l'iodure de potassium. Nous ne ferons que citer :

des épistaxis ;

des œdèmes localisés, œdème des paupières, œdème de la lèvre supérieure ;

des gonflements fluxionnaires des glandes salivaires, constituant de véritables oreillons iodiques.

enfin des suintements uréthraux : « J'ai vu plusieurs fois, dit M. Fournier, des écoulements uréthraux se développer sans cause provocatrice, sur des malades en cours de traitement ioduré, et, ce qui est affirmatif, j'ai vu des écoulements de cet ordre se répéter plusieurs fois à propos de plusieurs cures iodurées. Ces écoulements consistent en un flux uréthral léger et presque minime, séreux, limpide ou lactescent, souvent même en une simple exagération d'humidité uréthrale. De plus, ils disparaissent toujours *sponte suâ* avec la suspension du traitement. »

INTOLÉRANCES ALIMENTAIRES

Nous ne nous sommes occupé jusqu'ici que de phénomènes d'intolérance survenant après l'absorption de médicaments, et nous leur avons laissé une grosse place dans notre travail, car ce sont ceux que le médecin observera le plus souvent, ce sont ceux dont il sera appelé à faire le diagnostic, à son grand embarras quelquefois.

Mais les aliments peuvent aussi déterminer chez cer

taines personnes des manifestations d'intolérance. Point n'est besoin d'aller chercher des produits dans lesquels la chimie a révélé l'existence de poisons ou de toxines (moules, viandes faisandées). Les produits que nous consommons le plus couramment, qu'ils proviennent des animaux, comme la viande, les œufs, le lait, ou qu'ils soient végétaux, ne sont pas tolérés quelquefois par l'organisme et se comportent même chez certaines personnes comme des poisons violents.

Tel est le cas rapporté par M. Barbier (Société de thérapeutique, 1877) : « Un enfant de souche arthritique et névropathique, convalescent d'une affection fébrile, était pris d'accidents d'intoxication, et notamment de vomissements, toutes les fois qu'on lui donnait des œufs, sous quelle forme que ce fût et même à son insu ; le même enfant avait des accidents cutanés sérieux quand on le badigeonnait de teinture d'iode. »

M. Gallois cite un cas d'urticaire provoqué par l'ingestion d'œufs frais, et cela d'une façon constante chez le sujet en question.

M. de Crésantignes cite aussi le cas d'un sujet qui éprouvait des phénomènes d'intolérance chaque fois qu'il mangeait du lapin.

Dans notre propre famille, un de nos parents ne peut supporter l'oignon. La moindre parcelle qu'il ingère, même à son insu, suffit pour provoquer des vomissements pénibles, avec nausées, sueurs froides, malaise général.

Tel est encore le cas rapporté par M. Jonathan Mutchinson (*Archiv. of Surgery*) : « Un homme était sujet à de fréquents accès de défaillance s'accompagnant de douleurs de ventre, de gonflement de la langue et des lèvres, de lividité de la face. Pendant longtemps, on chercha vainement la cause de ces phénomènes. Le malade les attri-

bua d'abord à l'ingestion de chair de poisson. Mais il ne tarda pas à constater qu'il pouvait impunément consommer toute espèce de poisson sans provoquer le moindre accident. Il découvrit enfin que le persil était la cause de tout le mal.

L'expérience lui montra, en effet, qu'après avoir absorbé la moindre parcelle de persil, frais ou desséché, mêlé à une sauce ou préparé d'une manière quelconque, il présentait infailliblement les mêmes symptômes d'intoxication. Il est intéressant de noter que cet individu avait quelques autres idiosyncrasies : la plus petite quantité de miel et certaines espèces de fruits l'empoisonnaient toujours d'une façon certaine. »

On remarquera qu'un même sujet peut présenter de l'intolérance pour plusieurs aliments différents, ou bien pour un aliment en même temps que pour un médicament.

Voici un cas intéressant que M. le professeur agrégé Raymond a eu l'obligeance de nous communiquer : « Mme X.., arthritique (sa fille présentait de l'intolérance pour les châtaignes), ne peut prendre de l'antipyrine sans présenter des nausées, des vertiges, de la défaillance, du refroidissement des extrémités.

» Chose curieuse, Mme X... ne pouvait sentir un bouquet de violettes sans se trouver mal. Je l'ai vue un jour dans un salon avoir une lipothymie parce qu'un bouquet de violettes qu'elle n'avait pas vu se trouvait dans un vase auquel personne n'avait fait attention. Ce fut elle qui l'indiqua. »

Mais, chose plus curieuse et plus intéressante encore, dont nous reparlerons lorsque nous nous occuperons de l'étiologie des intolérances, on a vu plusieurs membres d'une même famille présenter des phénomènes d'intolérance pour divers aliments ou divers médicaments.

Voici, pour venir à l'appui de ce que nous venons de dire, deux observations, dues à l'obligeance de M. le professeur agrégé Raymond :

1° « Famille B. S..., arthritique par le côté paternel. Dans trois générations, intolérance pour les moindres doses de morphine en injection ou de préparations opiacées, qui amènent un véritable empoisonnement avec nausées, vomissements, malaise, anxiété, refroidissement.

Chez une jeune fille de la quatrième génération, intolérance pour les châtaignes, qui déterminent des vomissements. Cette intolérance remonte à l'enfance. On a essayé à diverses reprises de donner à l'enfant des châtaignes sans qu'elle s'en aperçut. Les vomissements survenaient, qui lui révélaient la supercherie. »

2° « Famille R..., arthritique du côté maternel. Mme R... présentait une idiosyncrasie pour différents médicaments : iodure de potassium, santonine, salicylate de soude. Les moindres doses déterminaient des accidents. Elle présentait de même une intolérance pour les asperges ; elle ne pouvait en manger sans être prise de vomissements.

« Un de ses fils présente, comme elle, une intolérance pour les asperges ; un autre fils supporte les asperges, mais ne supporte pas les oranges, que tolère son frère. Il suffit qu'il mange une orange à la fin d'un repas pour avoir une indigestion. »

CHAPITRE III

COMMENT EXPLIQUER CES TOLÉRANCES ?

De nombreux auteurs, en présence de cas d'intolérances comme ceux que nous avons cités, se sont demandé quelle pouvait en être la cause. Les uns ont pensé à la dose de médicament absorbé ; la lecture des observations qui précèdent nous montre que des doses minimes ont suffi le plus souvent pour provoquer des troubles. Les autres ont incriminé l'accumulation du médicament dans l'organisme : on a vu que l'intolérance se manifestait généralement assez rapidement après l'ingestion, alors qu'aucune accumulation n'avait eu le temps de se faire, et qu'elle réapparaissait à chaque usage de la substance incriminée. Il ne peut être non plus question de la mauvaise qualité de la préparation, puisque la même, employée chez d'autres malades, ne détermine pas de troubles.

Pour ce qui concerne les éruptions, on a pensé aussi à une action directe sur la peau des substances administrées. Adamkiewicz et Guttmann ont décelé le premier l'iode, le second le brome dans les pustules. De là à avancer que ces pustules sont le résultat d'une élimination de ces produits par les glandes cutanées, il n'y avait qu'un pas. Oui, mais ces pustules contenant de l'iode ou du brome n'apparaissent qu'après un usage prolongé, lorsque

l'organisme est saturé ; et, là encore, faut-il tenir compte des variations individuelles, de la susceptibilité plus ou moins grande de la peau, de la richesse des régions en glandes ou en vaisseaux. Et, d'ailleurs, le contraste est trop grand dans le cas d'intolérance entre la quantité minime de médicament ingéré dans certains cas et l'étendue des lésions.

Dans le cas de vomissements, on a pensé à une irritation locale de la muqueuse gastrique. Ceci n'expliquerait pas, par exemple, les éruptions qui se produisent en même temps, les œdèmes, etc

A notre avis, l'on doit tenir compte de l'état de deux organes importants de l'économie : le rein et le foie; on recherchera aussi si le sujet qui présente de l'intolérance n'est pas ce que l'on appelle un arthritique.

Insuffisance rénale. — La constatation d'une albuminurie, même assez forte, peut-elle expliquer l'intolérance d'un malade ? Beaucoup l'ont pensé : « Bon nombre de médicaments ont une action locale sur le rein et peuvent produire soit de la congestion, soit de la néphrite. Si ces effets viennent s'ajouter à une affection rénale préexistante, les deux résultats s'ajoutent, et il en résulte un plus grand trouble de la fonction urinaire, d'où gène dans l'élimination des médicaments et phénomènes généraux d'intoxication. » (Chauvet)

Depuis longtemps, l'on avait rapproché l'insuffisance de certains malades des phénomènes d'intolérance qu'ils présentaient pour certains médicaments.

Todd (1) cite un cas d'empoisonnement observé chez

---

(1) Clinical lecture on certain diseas of urinary organ. London, 1857.

un goutteux ayant de l'albumine dans les urines, après l'administration d'une faible dose de poudre de Dower, et il attribue cette susceptibilité à sa maladie rénale.

M. Cornil (1) rapporte aussi une observation relative à l'intolérance de l'opium chez une malade brightique.

Roberts (2), à propos de la néphrite aiguë, parle de la susceptibilité excessive que présentent les malades pour certains médicaments, et il cite un cas d'intoxication chez un brightique après l'ingestion de très faibles doses de mercure.

Dirkinson, parlant du traitement de l'albuminurie, rapporte un cas où l'ingestion de 0 gr. 25 de poudre de Dower a provoqué l'intoxication.

MM. Golay et Gareire (3) présentent à la Société anatomique une observation de tuberculose des organes génito-urinaires. A l'autopsie, on constata des tubercules à la surface du rein, et à la coupe un semis de granulations. Pour un iritis du côté droit on fit des instillations d'atropine. Les auteurs font remarquer comme phénomène curieux un commencement d'intoxication atropique (mydriase des deux côtés, sécheresse de la gorge).

Certains auteurs vont même jusqu'à faire de cette susceptibilité à l'égard de certains médicaments un nouveau symptôme de brightisme. Telle n'est pas l'opinion de M. Lancereaux par exemple : « Les médecins anglais ont, en effet, remarqué que l'opium ne réussit pas dans les néphrites, qu'il est dangereux, et ils attribuent ce fait à l'accumulation qui résulterait de l'élimination de cette

---

(1) Mémoires sur les coïncidences du rhumatisme articulaire chronique (Gazette méd., 1864).

(2) Pratical treatise on urinary and renal diseases. London 1865.

(3) Progrès Médical, 1876.

substance par les reins altérés. Sans rejeter absolument cette explication, je dois avouer que, dans quelques circonstances où il m'a été donné de voir des malades auxquels on avait administré de la morphine ou de l'opium, ces substances m'ont paru produire non pas des phénomènes de narcotisme, mais bien des phénomènes urémiques ; par conséquent, je tends à croire que l'impossibilité de les supporter tient uniquement à ce qu'elles ralentissent les différentes sécrétions par lesquelles se fait l'élimination des principes excrémentitiels de l'urine. »

Enfin, M. Bouchard ayant observé de nombreux faits analogues à ceux que nous venons de citer, en tire cette conclusion : que les médicaments actifs deviennent toxiques, même à petite dose, dans le cas où il y a une altération du rein.

De fait, on observe un retard dans l'élimination du médicament chez les malades présentant de l'insuffisance rénale. Chauvet (Thèse de Paris) a fait des recherches à ce sujet portant sur un certain nombre de substances. Il a observé des retards allant jusqu'à 8 jours.

Ainsi, pour le sulfate de quinine, tandis que l'élimination est complète au bout de 70 heures chez un sujet sain, elle a mis 4, 5, 6 jours pour se faire chez des malades présentant des lésions rénales.

Pour le bromure, après une administration prolongée, on constate sa présence 30 et même 35 jours après la dernière dose, chez un rénal, tandis qu'au bout de 20 jours, l'élimination est terminée chez un sujet sain.

Mêmes remarques pour l'iodure, le mercure, le salicylate de soude, etc.

Il y a, on le voit, de grandes relations entre l'état du rein, éliminateur des poisons, et l'intolérance médicamenteuse. Mais il y a encore un organe important, le foie,

destructeur des poisons, dont le rôle ne doit pas être méconnu.

Insuffisance hépatique. — Les observations d'intolérances coïncidant chez le même sujet avec des lésions rénales sont relativement nombreuses ; plusieurs auteurs s'en sont occupés depuis longtemps. Mais ce n'est que récemment, depuis que la physiologie du foie a été bien étudiée, depuis qu'on s'est rendu compte de sa fonction antitoxique, que l'on a commencé à établir des relations entre les intolérances observées chez certaines personnes, et l'insuffisance hépatique, ou pour mieux dire l'insuffisance hépato-rénale, car l'on ne sépare guère les deux fonctions.

Que ce soit contre un poison ingéré ou contre ceux qu'il fabrique lui-même, l'organisme se défend en s'efforçant de neutraliser, de transformer, d'éliminer la substance nocive. Il dispose pour cela de plusieurs moyens : ce sont les leucocytes, dont le rôle phagocytaire est bien connu, c'est le sérum du sang et surtout le foie.

Le foie est placé comme une barrière entre l'intestin et le reste de l'organisme, il arrête les substances nocives, transformant les unes (poisons normaux de la digestion, matières azotées qui donnent naissance à de l'urée), emmagasinant les autres (poisons minéraux) ou les modifiant (alcaloïdes).

En procédant à des expériences comparatives sur des animaux sains et sur des animaux auxquels on avait extirpé le foie, on est arrivé à reconnaître que les alcaloïdes perdent généralement la moitié de leur toxicité en traversant cet organe. Et cette action protectrice ne s'exerce pas seulement sur les poisons introduits dans l'économie,

mais aussi sur les nombreuses substances toxiques élaborées dans l'organisme.

Ceci posé, on comprend que les troubles observés dans les cas d'insuffisance rénale puissent aussi s'observer dans les cas d'insuffisance hépatique. D'autre part, « des causes multiples, dit M. Bouchard, peuvent s'associer et concourir en proportions variables à la création du processus hépatique ». Les infections comme les intoxications peuvent exercer leur action nocive aussi bien sur le foie que sur le rein. Point n'est donc besoin d'être atteint de cirrhose pour avoir de l'insuffisance hépatique ; une maladie infectieuse, la syphilis, l'alcoolisme, des suppurations prolongées suffisent quelquefois, sans oublier le brightisme : ne voit-on pas, en effet, l'insuffisance du foie coïncider avec celle du rein ?

L'insuffisance hépato-rénale peut donc expliquer certaines intolérances médicamenteuses : le médicament absorbé n'est pas emmagasiné ou modifié par le foie, ou n'est pas éliminé par le rein ; de là des phénomènes d'intoxication, de là des troubles divers.

Cela se conçoit lorsque ces troubles n'apparaissent que plusieurs heures par exemple après l'ingestion du médicament. On pourra cependant faire une objection et dire : comment se fait-il que des doses minimes de substances puissent, même avec un foie ou un rein insuffisant, provoquer de l'intolérance ? La réponse est simple. Qu'on nous permette de prendre comme exemple le cœur, dans le cas où cet organe est atteint d'une lésion, soit orificielle, soit parenchymateuse, et suffit à sa tâche. Il est suffisant tant que le malade garde le repos, suit un régime. Surviennent de la fatigue, des excès de table, survient en même temps l'asystolie. De même, le foie et le rein associés pour combattre les poi-

sons de l'organisme et les chasser, sont capables, quoique malades, de parvenir au bout de leur tâche. Qu'une substance toxique, un médicament quelconque, soient introduits dans l'économie, même en petite quantité, ils rempliront le rôle de la goutte d'eau qui fait déborder le vase ; il y aura, qu'on nous permette l'expression, une véritable asystolie hépato-rénale.

Nous avons entendu, d'ailleurs, plusieurs fois M. le professeur Grasset, faisant allusion à une chloro-brightique, chez qui l'on soupçonnait de la spécificité, et qui, après avoir pris une pilule de protoiodure de mercure de 5 centigrammes, présenta des accidents sérieux du côté de la bouche, rattacher cette intolérance pour le mercure à l'insuffisance hépato-rénale.

Arthritisme. — Les intolérances médicamenteuses trouvent donc jusqu'en un certain point leur explication dans l'insuffisance hépato-rénale. Mais il y a aussi les intolérances alimentaires. Nous avons cité un certain nombre de faits où des manifestations diverses (vomissements, lipothymies) suivaient de près l'ingestion de certains aliments végétaux ou animaux, même en très petite quantité. Il ne s'agit pas évidemment ici d'intoxication. Il faut donc chercher ailleurs une explication.

Nous ferons remarquer que, dans les cas que nous avons cités, la plupart des sujets qui présentent ces intolérances alimentaires sont des arthritiques ou des neuro-arthritiques.

Tel est le cas de cet enfant observé par M. Barbier, qui ne pouvait supporter les œufs : il était de souche arthritique et névropathique. Même constatation, si l'on parcourt les diverses observations que M. le professeur agrégé Raymond a eu l'obligeance de nous communiquer. Ici

alors, il ne s'agit plus d'un individu seulement, mais ce sont plusieurs membres d'une même famille qui ont de l'intolérance pour un aliment ou pour un médicament. Ces intolérances associées se voient aussi chez le même individu.

Dans la famille B. S... par exemple, arthritique par le côté paternel, nous trouvons de l'intolérance pour la morphine dans trois générations successives, et une intolérance alimentaire chez une jeune fille appartenant à la quatrième génération.

De même, pour la famille R..., arthritique du côté maternel, divers membres ont eu des atteintes de goutte, de rhumatisme ; nous trouvons encore de l'intolérance alimentaire et médicamenteuse.

L'arthritisme ne serait-il donc pas lui aussi une cause d'intolérance ? C'est l'opinion de plusieurs auteurs. M. Bardet, entre autres, a émis une théorie (*Société de thérapeutique,* 1897), à propos d'une éruption et de troubles divers provoqués par l'antipyrine, suivant laquelle une partie des accidents aurait pour centre un réflexe à point de départ gastrique, provoqué par l'impression du médicament sur une muqueuse stomacale particulièrement susceptible. Aussi, les accidents sont-ils souvent observés chez les arthritiques, ceux-ci étant volontiers des dyspeptiques.

Nous ne dirons pas tout à fait comme M. Bardet. Nous pensons plutôt que ces accidents s'observent chez les arthritiques peut-être parce qu'ils sont dyspeptiques, mais surtout parce qu'ils sont arthritiques, parce qu'ils font partie de la catégorie des malades à « nutrition retardante ».

L'arthritisme est la diathèse par excellence, et contient par conséquent une prédisposition à la maladie, si l'on

accepte la définition de la diathèse par M. Bouchard. M. Bouchard y fait entrer toutes les maladies par ralentissement de la nutrition : « Ces maladies, dites arthritiques, sont les lithiases rénales et biliaires, l'obésité, le diabète, l'asthme, la goutte, le rhumatisme articulaire aigu ou chronique, les hémorrhoïdes, certains eczémas, certaines névralgies. »

Tous les tissus de l'organisme sont donc susceptibles d'être atteints de manifestations arthritiques, mais avec des variations individuelles. Suivant les individus, nous aurons de l'obésité, de la lithiase biliaire ou urinaire, du diabète, de la goutte, de l'asthme, de la migraine, etc.

Certains auteurs ne se sont pas contentés de faire entrer les névroses dans l'arthritisme, et ont émis l'opinion que l'arthritisme lui-même ne pourrait bien être en somme qu'une névrose, car les fonctions de la nutrition ne sont-elles pas réglées, commandées par le système nerveux ? Et si ces fonctions sont troublées, ne faut-il pas alors en chercher la cause dans le système nerveux ? Dans ce cas, le système nerveux anormalement excité réagirait par des manifestations du côté de tel organe variant avec chaque individu au contact d'un aliment ou d'un médicament susceptible de provoquer de l'intolérance chez cet individu.

D'autres auteurs, M. Hanot entre autres, voient dans l'arthritisme de l'insuffisance hépatique. « La prédisposition (hépatique) s'impose, dit-il, et a pour substratum l'arthritisme, c'est-à-dire un état constitutionnel caractérisé, entre autres éléments constitutifs, par une viciation ordinairement congénitale et héréditaire de la nutrition du tissu conjonctif et de ses dérivés qui deviennent des tissus de moindre importance ». Et M. Bouchard, qui cite ces lignes, ajoute : « Il reste vrai que chez les sujets de la

famille arthritique ou uricémique, tels que les goutteux, les obèses, les diabétiques, les états congestifs plutôt que scléreux du foie sont fréquents. »

Que ce soit de la sclérose ou simplement de la congestion, d'après M. Hanot, et même d'après M. Bouchard, le foie semblerait donc plus ou moins atteint dans l'arthritisme, et il faudrait en revenir pour ce qui est des intolérances à ce que nous avons dit à propos de l'insuffisance hépatique.

Enfin, de même que nous voyons des intolérances médicamenteuses ou alimentaires exister chez des membres différents d'une même famille et dans des générations différentes, être même héréditaires, si l'on peut dire, de même nous voyons les manifestations de l'arthritisme se perpétuer des ascendants chez les descendants sous des formes souvent diverses.

« Le trouble nutritif qui tient sous sa dépendance les maladies du groupe arthritique, et que M. Landouzy a proposé d'appeler la diathèse bradytrophique, peut être, est souvent héréditaire », dit M. Bouchard ; et plus loin il ajoute : « Quand on interroge les malades atteints de l'une de ces maladies, on constate presque toujours que leurs ascendants souffraient soit de la même maladie, soit d'une ou de plusieurs autres du même groupe ; ce sont ces mêmes maladies que l'on trouve chez les collatéraux et chez les descendants. Ce qui est héréditaire, ce n'est pas la maladie, c'est la disposition morbide, c'est la diathèse, c'est en d'autres termes le trouble de la nutrition qui est le même chez les ascendants et chez les descendants et qui, chez les uns et chez les autres, peut aboutir au rhumatisme, au diabète, à la goutte, à la lithiase biliaire, ou à l'une ou à plusieurs de ces maladies que relie la même

altération nutritive, qui dérivent d'un tronc commun, et qui constituent une même famille morbide. »

. . . . . .

Pourquoi le même sujet est-il intolérant pour l'opium quand il ne l'est pas pour le mercure, pourquoi est-il intolérant pour un aliment plutôt que pour un autre ? Pourquoi les manifestations de l'intolérance d'un médicament ou d'un aliment ont-elles pour siège, suivant les individus, tel ou tel appareil plutôt que tel autre ? Pourquoi enfin, parmi les insuffisants rénaux ou hépatiques, parmi les arthritiques, tel individu a-t-il de l'intolérance plutôt que tel ou tel autre ? Certainement la raison en est d'ordre tout à fait personnel, propre à l'individu, et il ne faut pas la chercher en dehors de lui. C'est le moment d'invoquer l'idiosyncrasie.

« L'idiosyncrasie est une disposition générale qui détermine une tendance particulière plus ou moins marquée à contracter ou à éviter telle forme pathologique. Le tempérament, la constitution concourent vraisemblablement à son développement, mais ceci est tout à fait hypothétique, et en dehors de ces deux dernières influences, on retrouve l'idiosyncrasie, que nous ne pouvons nullement reconnaître *a priori*, que nous jugeons par ses résultats souvent si extraordinaires et qui constitue un fait dont la cause nous est entièrement inconnue. » (Hardy et Behier *in grand dictionnaire* Larousse).

CHAPITRE IV

DES INTOLÉRANCES MÉDICAMENTEUSES ET ALIMENTAIRES AU POINT DE VUE :

a) Diagnostic,
b) Thérapeutique,
c) Médecine légale.

Nous avons étudié les diverses manifestations des intolérances médicamenteuses ou alimentaires ; nous avons cherché à leur donner une explication, à les rattacher à une cause. Il nous reste maintenant à nous demander quelles peuvent en être les conséquences :

1° Et d'abord, au point de vue du diagnostic.

Ecoutons ce que dit M. Fournier à propos de l'intolérance pour l'iodure de potassium : « Quand le médecin a la clef d'une telle situation, nul embarras. Il sait qu'il a donné de l'iodure la veille à son malade ; il voit que les phénomènes ont surgi quelques heures après la première prise du remède : c'est chose des plus simples que de rallier l'effet à la cause. Mais supposez un médecin appelé inopinément près d'un malade qu'il ne connaît pas, qui ne lui dit pas avoir pris de l'iodure, ou même qui le niera au besoin ; quel sera, quel pourra être son diagnostic sur cet ensemble étrange de symptômes morbides ? Or, de telles surprises ne sont pas rares en pratique de

ville, et cela pour la bonne raison que les gens du monde n'ont guère l'habitude de se faire traiter leur syphilis par leur médecin ordinaire, et que précisément c'est le médecin ordinaire, le médecin de la famille qui est mandé pour les accidents en question. Aussi bien, la grippe iodique a-t-elle donné lieu en maintes circonstances aux erreurs (si tant est qu'on puisse qualifier cela d'erreurs) les plus diverses et les plus singulières. J'ai toute une série de cas dans mes notes où elle a été taxée au moins momentanément d'érysipèle, d'urticaire, d'eczéma, de rougeole, d'amygdalite infectieuse, de grippe, d'accès, d'asthme, etc. »

Ce qui est vrai pour l'iodure de potassium est vrai pour les autres médicaments. Certainement la plupart des gens ne vont pas consulter leur médecin lorsqu'ils prennent un cachet d'antipyrine, une pilule d'opium, un paquet de calomel. Ils souffrent d'un malaise, céphalée, coliques, constipation, etc., ils savent, ou on leur dit que l'antipyrine, l'opium, le calomel se donnent couramment dans ces cas, et si après avoir ingéré ces médicaments, des troubles quelconques se manifestent, ils ne pensent nullement à les rattacher à leur cause première. Le médecin appelé, et non averti, se trompe sur l'origine du mal.

Au cas même où le médecin soupçonnerait de l'intolérance chez un malade, il lui serait difficile de savoir s'il doit incriminer telle substance plutôt que telle autre. Dans les cas d'empoisonnement, on a presque toujours affaire à un groupe de symptômes se rapportant exactement à une substance toxique donnée ; en tout cas un symptôme dominant et caractéristique de la cause mettra sur la voie du diagnostic : ce seront les phénomènes du côté de la bouche, salivation, gingivite, pour le mercure ; la sécheresse de la gorge, la soif vive, les vomissements, pour

l'arsenic ; les coliques, les paralysies, pour le plomb, etc. Il n'en est pas de même dans les cas d'intolérance : nous avons vu, en effet, que leurs manifestations pour des substances différentes se ressemblaient souvent, et qu'une même substance pouvait provoquer des troubles divers variant avec chaque individu.

Le médecin pensera donc à l'intolérance dans les cas où son diagnostic sera hésitant. Il s'informera auprès du malade, auprès de l'entourage, s'il n'a pas été fait usage de certains médicaments à son insu, si le malade n'a pas eu antérieurement des accidents d'intolérance ; il cherchera dans ses antécédents l'arthritisme, le nervosisme, l'insuffisance hépato-rénale.

Pour ce qui est des intolérances alimentaires, le médecin est rarement appelé. D'ailleurs, le malade fait ordinairement le diagnostic lui-même ; pas toujours cependant, ainsi que nous l'avons vu dans l'observation de M. Jonathan Hutchinson.

On a vu précédemment que l'on avait pensé à une maladie d'Addison alors qu'il ne s'agissait que d'une pigmentation généralisée provoquée par l'arsenic. On a vu aussi combien variées étaient les formes d'éruption produites par de l'intolérance pour une substance quelconque, et combien il était facile de les confondre avec de l'érythème polymorphe, de l'eczéma, du pemphigus, de l'acné, etc... Le diagnostic sera souvent d'autant plus difficile qu'il existera en même temps des symptômes généraux quelquefois empreints de gravité.

De même, les manifestations d'intolérance du côté de l'appareil respiratoire peuvent donner lieu à des méprises, et le médecin fera bien, en face par exemple d'un enfant présentant les symptômes de l'œdème laryngé, de

s'informer si on ne lui a pas administré de l'iodure de potassium.

De même encore, en face de troubles du côté du système nerveux, de l'appareil digestif, le médecin ne négligera pas de demander si le malade n'a pas pris de médicaments sans le consulter.

2° Une fois fait le diagnostic de la cause de tous ces troubles, le médecin pourra diriger sa thérapeutique d'une façon convenable.

Contre les accidents immédiats, c'est bien simple : le régime lacté, une purgation, des applications locales antiseptiques s'il y a des ulcérations, suffiront la plupart du temps à les arrêter.

Mais il faudra aussi tâcher de prévenir ces accidents : c'est alors qu'il sera bon de connaître le tempérament du malade, rechercher s'il n'est pas atteint d'arthritisme (douleurs rhumatoïdes, chute précoce des cheveux, eczéma, hémorrhoïdes, varices, artério-sclérose, diabète, lithiases, goutte, etc...), rechercher l'arthritisme dans sa famille. Le traitement, dans ce cas, est tout indiqué : activer la nutrition, faire fonctionner la peau, provoquer l'élimination de l'acide urique, ouvrir le filtre rénal, éviter l'auto-intoxication au niveau du tube digestif par un régime approprié.

Il faudra aussi rechercher l'insuffisance hépatique. Cette insuffisance sera révélée au moyen de plusieurs signes :

a) Des troubles dans la fonction uréogénique du foie. Le taux de l'urée est quelquefois plus élevé que dans la normale et peut atteindre 40 et 60 grammes (processus congestifs aigus du foie) ; d'autres fois, le plus souvent, il descend au-dessous de la normale et atteint quelquefois jusqu'à trois grammes.

b) Les troubles de la fonction glycogénique révélés par l'épreuve de la glycosurie alimentaire.

c) L'urobilinurie, l'ictère.

d) L'intermittence d'élimination urinaire du bleu de méthylène.

Enfin, l'analyse des urines (albumine, toxicité des urines, troubles dans l'élimination de l'urée, de l'acide urique, des chlorures, des phosphates), l'épreuve du bleu de méthylène (retard dans l'élimination, longue durée de l'élimination) donneront des renseignements suffisants sur l'état du rein. Alors seront indiqués un régime plus ou moins sévère comme alimentation et comme hygiène, et une médication variant avec la lésion.

Une question importante se pose maintenant : doit-on dans certains cas continuer l'administration d'un médicament malgré l'intolérance du malade ? L'on doit, semble-t-il, considérer la gravité des troubles provoqués et la gravité de la maladie à traiter. S'agit-il, par exemple, d'accidents spécifiques graves et l'iodure provoque-t-il en même temps des troubles dans tel ou tel appareil : l'administration de l'iodure devra être continuée, croyons-nous, à moins de voir survenir des accidents plus graves que les accidents syphilitiques eux-mêmes.

En somme, « la susceptibilité préexistante d'un organe prédisposé à l'emmagasinement ou à l'élimination d'une substance connue comme dangereuse, ne suffit pas forcément pour contre-indiquer l'administration du remède proposé, si l'usage de celui-ci paraît indispensable à la guérison du sujet ». (Morel Lavallée, Société de dermatologie et syphiligraphie, 1897).

3° Enfin, les intolérances alimentaires ou médicamenteuses pourront avoir de fort graves conséquences au point de vue de la médecine légale.

Si les cas de mort sont rares, les accidents sont, nous l'avons vu, très fréquents et variés comme intensité et comme siège à la suite de l'administration de doses de médicament d'habitude inoffensives, à la suite de l'ingestion de certains aliments. C'est justement la rapidité d'apparition des accidents, leur violence souvent qui feront penser à un empoisonnement par exemple, et c'est alors que le médecin légiste aura à faire preuve de sagacité.

Tout médecin peut voir aussi sa responsabilité fortement engagée dans le cas où, ayant prescrit à un de ses malades un médicament à dose thérapeutique ou même moindre, ce même malade, précisément intolérant pour ce médicament, présentera des accidents variés et quelquefois graves. Vibert, dans son *Traité de médecine légale*, cite le cas suivant : « Une femme qui souffrait d'une névralgie prit un cachet prescrit par son médecin et contenant 1 milligramme d'atropine avec 50 centigrammes d'antipyrine; deux heures après, elle était morte. Le médecin fut condamné à 100 francs d'amende. » Et il ajoute : « La condamnation a sans doute été dictée surtout par cette considération que la femme n'avait qu'une maladie insignifiante et que le médecin n'avait pas proportionné les risques de la médication à la gravité du mal. Quoi qu'il en soit, il est bon de retenir un des attendus du jugement : « Attendu que les médecins ont le devoir d'étudier le tempérament, l'âge et la résistance de leurs malades, de s'assurer qu'ils peuvent supporter les toniques qu'ils leur administrent, alors même qu'ils les leur appliqueraient à la dose usitée en pratique. » (Saint-Quentin, 16 avril 1891).

CONCLUSIONS

Qu'il s'agisse d'intolérance médicamenteuse ou alimentaire, il y a intolérance si ce médicament ou cet aliment, pris à dose thérapeutique ou en petite quantité, provoquent des accidents apparaissant la plupart du temps rapidement et se reproduisant chaque fois qu'il en est fait usage.

Les manifestations de cette intolérance varient avec chaque individu Elles peuvent intéresser les différents appareils de l'économie : peau, système nerveux, appareil digestif, appareil respiratoire, etc.

Il résulte d'un grand nombre d'observations que beaucoup de personnes qui présentaient de l'intolérance pour une substance quelconque, avaient de l'insuffisance hépato-rénale ou étaient manifestement arthritiques ou de souche arthritique. L'insuffisance hépato-rénale ou l'arthritisme pourraient, semble-t il, expliquer jusqu'à un un certain point cette intolérance. Vient un moment cependant où il faut invoquer l'idiosyncrasie.

Le diagnostic d'une intolérance médicamenteuse est souvent difficile pour un médecin non prévenu. Pour ce qui est des intolérances alimentaires, le malade fait ordinairement le diagnostic lui-même.

Au point de vue thérapeutique, on s'informera de l'état des reins et du foie du malade, on recherchera l'arthri-

tisme chez lui ou dans ses antécédents héréditaires ; on tâtera tout d'abord sa susceptibilité. Pour ce qui est de l'administration d'un médicament mal supporté, on se basera sur la gravité de la maladie traitée et sur l'intensité des accidents d'intolérance.

Au point de vue médico-légal, le médecin pourra voir, dans certains cas de mort ou d'accidents graves, suite d'intolérance médicamenteuse, sa responsabilité fortement engagée.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 31 mai 1902
Le Recteur,
A. BENOIST.

Vu et approuvé
Montpellier, le 29 mai 1902
Pour le Doyen,
L'Assesseur,
FORGUE.

BIBLIOGRAPHIE

BEHREND. — Berlin. Klin. Wochensch., 1879.
BERLIOZ. — Maladies de la peau.
BERENGUIER. — Thèse de Paris, 1874.
BOUCHARD. — Pathologie générale.
— — Maladies par ralentissement de la nutrition.
BOURGOIN. — *Echo médical du Nord*, 1900.
CHAUVET. — Thèse de Paris, 1877.
CHARCOT, BOUCHARD, BRISSAUD. — Traité de médecine.
COULON. — *Bulletin médical du Nord*, 1896.
DALCHÉ. — *Bulletin médical*, 1897. (Société de thérapeutique.)
FOURNIER. — Traitement de la syphilis.
HALLOPEAU. — Pathologie générale.
LÉPINE. — *Semaine médicale*, 1889-1893.
MANQUAT. — Traité de thérapeutique.
MEUNIER. — Thèse de Paris, 1887.
MORROW. — *Journal of cut. and vener. diseases*, 1885.
RICHET. — *Revue scientifique*, 1886.
TROUCHAUD. — Thèse de Paris, 1895.
VIBERT. — Précis de médecine légale.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !